

fesionales contestaban conocerla con profundidad. El 78% de los profesionales consideraban que el cumplimiento de esta en su zona era bueno. En la mayoría de los casos se empezaba en el primer de vida y se mantenía todo el primer año, se utilizaban preparados sólo con vitamina D con dosis de 400 UI y se comprobaba generalmente su cumplimiento en las visitas. La mayor parte de los profesionales no recomendaba profilaxis durante la adolescencia. Un 57,2% de los profesionales realizaba búsqueda activa de deficiencia de vitamina D en sus pacientes, especialmente en casos de dietas especiales, escasa exposición solar, síndromes malabsortivos y talla baja.

#### Conclusiones

Los conocimientos sobre las pautas de profilaxis con vitamina D en la edad pediátrica entre los profesionales son buenas. La mayor parte de ellos consideran que el cumplimiento de estas es bueno. Más de la mitad de los profesionales realiza búsqueda activa de deficiencia de vitamina d en algunos grupos de pacientes.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.756

#### O2/d2d3-026 Tiroides

### LA CONCENTRACIÓN SÉRICA T3 LIBRE, ASÍ COMO LA RATIO T3 LIBRE/T4 LIBRE, SE ASOCIAN LONGITUDINALMENTE CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS APARENTEMENTE SANOS

Carreras Badosa, G.<sup>1</sup>; Mas Parés, B.<sup>1</sup>; Gómez Villarubla, A.<sup>1</sup>; Cebrià Fondevila, H.<sup>2</sup>; Puerto Carranza, E.<sup>2</sup>; Díaz Roldán, F.<sup>2</sup>; Riera Pérez, E.<sup>3</sup>; Ibañez, L.<sup>4</sup>; Bassols, J.<sup>1</sup>; López Bermejo, A.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Salt, España; <sup>2</sup>Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España; <sup>3</sup>Fundació Salut Empordà, Figueres, España; <sup>4</sup>Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

#### Introducción

Las hormonas tiroideas regulan la composición corporal y el metabolismo. Aunque la relación de la hormona tiroxina (T4) circulante con parámetros cardio-metabólicos ha sido ampliamente estudiada, tanto en niños como en adultos, la hormona activa triyodotironina (T3) circulante ha sido poco estudiada en relación con el riesgo cardio-metabólico en niños. Nuestro objetivo fue estudiar las asociaciones longitudinales entre las concentraciones séricas de la hormona T3 libre (T3I), así como la ratio entre las hormonas T3I y T4 libre (T3I/T4I), y parámetros cardio-metabólicos en una población pediátrica aparentemente sana.

#### Materiales y métodos

Estudiamos una cohorte de niños y niñas aparentemente sanos de edad escolar evaluados en el momento basal (553 niños caucásicos, 262 niñas y 291 niños, con una edad media de  $7.8 \pm 1.9$  años) y al seguimiento 4 años más tarde (258 niños caucásicos, 136 niñas y 122 niños, con una edad media de  $11.5 \pm 2.0$  años). Se midió la TSH, T3I y T4I en todos los sujetos. Los parámetros cardio-metabólicos estudiados incluyeron: el IMC, el perímetro de la cintura, la masa grasa visceral, la presión arterial, los niveles de triglicéridos y el índice HOMA-IR.

#### Resultados

Todos los niños presentaron valores de TSH, T3I y T4I dentro del rango eutiroideo. Observamos una asociación positiva entre la T3I circulante, así como la ratio T3I/T4I, con el IMC, el perímetro de la cintura, la masa grasa visceral, la presión arterial, los triglicéridos y el índice HOMA-IR en el momento basal y también al seguimiento (todas  $p < 0.05$ ). Mediante análisis de regresión multivariante, ajustando por variables de confusión como el sexo, la edad y el IMC basal, la T3I circulante, así como la ratio T3I/T4I, se asociaron de manera independiente con la presión arterial y el índice HOMA-IR en el momento basal y también al seguimiento (modelo  $R^2$  ajustado de 0.216 a 0.484). Además, el análisis por subgrupos en función de la concentración basal de T4I (tertiles) mostró que las asociaciones positivas entre la T3I circulante, así como la ratio T3I/T4I, con los parámetros cardio-metabólicos estudiados al seguimiento fueron más evidentes en los sujetos con niveles más bajos de T4I.

#### Conclusiones

Las concentraciones séricas de hormona tiroidea T3I, así como la ratio T3I/T4I, muestran asociaciones longitudinales con parámetros de riesgo cardiovascular en niños y niñas sanos, especialmente en presencia de niveles bajos de T4I. La hormona T3I, valorada conjuntamente con la T4I, podría ser un marcador útil en la práctica clínica para identificar niños y niñas con mayor riesgo cardio-metabólico.

#### O2/d2d3-027 Tiroides

### FACTORES PREDICTORES DE HIPOTIROIDISMO PRIMARIO PERMANENTE Y TRANSITORIO EN PACIENTES CON CRIBADO NEONATAL NORMAL

Expósito Raspeño, M.<sup>1</sup>; Sánchez Escudero, V.<sup>1</sup>; García Lacalle, C.<sup>1</sup>; García Cuartero, B.<sup>2</sup>; Remedios Mateo, L.<sup>1</sup>; González Vergaz, A.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España; <sup>2</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

#### Introducción

El hipotiroidismo congénito constituye una de las

principales causas de retraso mental prevenible y su incidencia ha aumentado en los últimos años. Recientemente, se han descrito varios factores relacionados con la necesidad de tratamiento sustitutivo a largo plazo.

### Objetivos

Determinar los posibles factores predictores de hipotiroidismo permanente y transitorio al momento del diagnóstico, en pacientes con hipotiroidismo primario (HP) diagnosticados antes de los 3 años de edad.

### Material y método

Estudio retrospectivo de pacientes en seguimiento por HP no autoinmune con glándula eutópica de inicio precoz, nacidos entre noviembre de 2002 y julio de 2017. Todos fueron reevaluados a partir de los 3 años de edad y estudiados con TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ), T4L ( $\text{ng/dl}$ ), autoinmunidad tiroidea (anticuerpos anti-TPO y anti-TG), ecografía tiroidea y gammagrafía tiroidea ( $\text{I}^{123}$ ).

Los criterios de exclusión fueron pacientes pretérmino, peso al nacimiento inferior a 1500g, cardiopatías, pacientes con síndrome de Down o aquellos que precisaron ingreso en UCIN.

Las variables recogidas fueron cifras de TSH y T4L inicial y tras reevaluación, dosis máxima de levotiroxina que precisaron, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, gestación gemelar, embarazo mediante fecundación in vitro, crecimiento intrauterino retrasado (CIR), edad de primera consulta y edad de inicio de tratamiento sustitutivo.

El análisis estadístico se realizó con SPSS.21. Se consideró estadísticamente significativo  $p < 0,05$ .

### Resultados

Se incluyen un total de 47 pacientes nacidos durante ese periodo, diagnosticados a una edad media de 11,9 meses y siendo el 55,3 % varones. Tras la reevaluación, 27 pacientes (57,4%) precisaron reiniciar tratamiento con levotiroxina siendo diagnosticados de HP permanente. 20 pacientes (42,5%) no requirieron tratamiento diagnosticándose de HP transitorio, siendo ambos grupos comparables entre sí.

Encontramos cifras significativamente más elevadas de TSH inicial en el caso del HP permanente (media:  $12,72 \mu\text{U/ml}$ ; DE: 4,24) en comparación con los HP transitorios (media:  $10,64 \mu\text{U/ml}$ ; DE 1,87) ( $p=0,02$ ). Observamos una tendencia a requerir una mayor dosis de levotiroxina en los pacientes con HP permanente (mediana:  $3,00 \mu\text{g/kg/día}$ ; rango IC: 1,00) frente a los pacientes con HP transitorio (mediana:  $2,50 \mu\text{g/kg/día}$ ; rango IC: 0,50) ( $p=0,06$ ). No objetivamos diferencias en cuanto a las cifras de T4L al inicio y a lo largo del seguimiento.

Por otro lado, analizando variables secundarias, el 60,0% de los pacientes con antecedentes personales de gestación gemelar precisaron reiniciar tratamiento tras la reevaluación. Asimismo, el 65,5% de los HP permanentes tenían antecedentes familiares de hipotiroidismo, principalmente materno, mientras que sólo el 35% de los pacientes con HP transitorio presentaban historia familiar de hipotiroidismo.

Sin embargo, no encontramos diferencias entre ambos grupos en cuanto a antecedentes de CIR, embarazo mediante FIV, edad de la primera consulta y edad de inicio de tratamiento.

### Conclusiones

Valores elevados de TSH al diagnóstico, requerimientos mayores de levotiroxina, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y embarazos gemelares pueden ser factores de riesgo de hipotiroidismo primario permanente, siendo estos pacientes candidatos a un seguimiento más estrecho.

### O2/d2d3-028 Tiroides

#### ESTUDIOS GENÉTICOS Y FUNCIONALES DE PACIENTES CON DISHORMONOGÉNESIS TIROIDEA ASOCIADA A DEFECTOS EN EL RECEPTOR DE LA TSH (TSHR)

Camats-Tarruella, N.<sup>1</sup>; Baz-Redón, N.<sup>1</sup>; Fernández-Cancio, M.<sup>1</sup>; Antolín, M.<sup>2</sup>; García-Arumí, E.<sup>2</sup>; Mogas, E.<sup>3</sup>; Campos, A.<sup>3</sup>; Fàbregas, A.<sup>3</sup>; Gonzalez-Llorens, N.<sup>3</sup>; Soler, L.<sup>3</sup>; Clemente, M.<sup>3</sup>; Yeste, D.<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Vall d'Hebron Institut de Recerca (HUVH), Barcelona, España; <sup>2</sup>Área de Genética Clínica y Molecular (HUVH), Barcelona, España; <sup>3</sup>Sección Endocrinología Pediátrica (HUVH), Barcelona, España.

### Introducción

El receptor de la tirotropina (TSHR) es esencial para el crecimiento y la función de la glándula tiroidea. Es un receptor acoplado a proteína G, y está implicado en la foliculogénesis, diferenciación y organogénesis tiroidea, además de la síntesis y producción de hormonas tiroideas. Es por ello que sus defectos genéticos pueden causar una mala diferenciación (disgenesia tiroidea) y/o un mal funcionamiento de la tiroides (dishormonogénesis tiroidea, DT). En pacientes con DT, estos defectos pueden causar ausencia o reducción del producto proteico, poca o nula expresión en membrana, o mal funcionamiento. Por lo tanto, existe un amplio espectro de fenotipos de pacientes, que van desde hipotiroidismo congénito (HC) grave hasta hipertirotrópinemia leve. Se han descrito algunas variantes genéticas heterocigotas (herencia dominante) asociadas a hipotiroidismo subclínico (HS) no autoinmune y glándula de tamaño normal o hipoplásica. Además, se han reportado variantes en *TSHR* con expresividad variable. Se han publicado más de 200 variantes en

*TSHR*, muchas de ellas no caracterizadas *in vitro*.

#### Objetivos

Caracterizar genéticamente a pacientes con diagnóstico de HC/DT y HS asociados a alteraciones en gen *TSHR*. Posteriormente, estudiar el posible efecto de las variantes genéticas detectadas mediante estudios funcionales *in vitro* de *TSHR*, para determinar la relación genotipo-fenotipo.

#### Pacientes y métodos

Se han analizado pacientes pediátricos con HC/DT (N=114) y con HS (N=47), por técnicas de secuenciación masiva utilizando un panel de 14 genes relacionados con el desarrollo y la función tiroidea. Los pacientes con HC provienen del programa de cribado neonatal de Cataluña del que somos centro de referencia. Éstos presentan una TSH de confirmación de 18,4-100 mUI/L; en la gammagrafía un paciente es normocaptante y 5 hipocaptantes. Para determinar la patogenicidad de las variantes sin estudios previos, se están realizando estudios funcionales *in vitro* basados específicamente en medir la activación dependiente de TSH de CRE. Para ello se han creado vectores *TSHR wild-type* y mutantes, se han introducido en líneas celulares junto con un vector *reporter* CRE, y se ha comparado su actividad mediante un test de luciferasa. Se están desarrollando estudios de localización y expresión en membrana.

#### Resultados

Doce pacientes diagnosticados con HC severo o leve (N=7, 6,1%) o HS (N=5, 10,6%) presentan variantes en el gen *TSHR*. Hemos detectado 11 variantes diferentes en estos pacientes (9 *missense*, 1 *frameshift* y 1 *splicing*), 4 de ellas no publicadas. Los pacientes presentan genotipos variables: 3 homocigotos, 2 heterocigotos compuestos, 1 doble heterocigoto (2 variantes en el mismo alelo) y 6 heterocigotos (la mayoría con HS). Cinco de estas variantes (4 de ellas no reportadas) no tienen estudios funcionales asociados. Los resultados preliminares de los estudios funcionales *in vitro* muestran un perfil funcional diferente para cada variante. Además, en simular el genotipo del paciente (homocigosis o heterocigosis), los resultados son claramente diferentes. Algunas variantes en heterocigosis presentan un déficit funcional leve de *TSHR* en comparación con su presentación en homocigosis (totalmente deletérea). Otras variantes presentan déficit parcial tanto en heterocigosis como en homocigosis.

#### Conclusiones

Un 6.1% de nuestros pacientes, diagnosticados con HC severo, leve o subclínico, presentan variantes en *TSHR*. Los estudios funcionales *in vitro* diseñados contribuirán a la confirmación de la patogenicidad de las variantes estudiadas y a su confirmación diagnóstica. Particularmente, nuestros es-

tudios resaltan la importancia de estudiar el efecto de las variantes detectadas teniendo en cuenta el genotipo para valorar correctamente su efecto.

#### O2/d2d3-029 Tiroides

### REPERCUSIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA FUNCIÓN TIROIDEA DE PACIENTES CON FALLO INTESTINAL: ESTUDIO OBSERVACIONAL EN 65 PACIENTES

Barrios Machain, U.; Carcavilla Urqui, A.; Itza, N.; Mora, C.; Ramos, E.; Gonzalez Casado, I.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

#### Introducción

El fallo intestinal (FI) pediátrico es consecuencia de cualquier patología que produzca una reducción de la masa intestinal funcional y altere el estado nutricional, crecimiento y desarrollo del niño requiriendo nutrición vía parenteral. La afectación sistémica producida por el FI ocurre a múltiples niveles, entre ellos el endocrinológico. La afectación tiroidea secundaria al FI es una entidad poco descrita y no existen estudios en la edad pediátrica. La alteración tiroidea más descrita en población adulta es el Síndrome del Eutiroideo Enfermo (SEE), alteración típicamente asociada a situaciones críticas.

#### Objetivos

1) Evaluar la prevalencia de alteración tiroidea en pacientes con FI. 2) Conocer el patrón de disfunción tiroidea en pacientes con FI. 3) Describir el patrón temporal de aparición de la disfunción tiroidea. 4) Evaluar si el estado nutricional en niños con FI influye en la existencia de disfunción tiroidea. 5) Describir las etiologías del FI asociadas a la alteración tiroidea. 6) Estudiar la respuesta al tratamiento hormonal sustitutivo en los pacientes con alteración tiroidea.

#### Material y métodos

Estudio retrospectivo durante los años 2013-2020 de pacientes pediátricos (<18 años) ingresados en un centro de referencia de Rehabilitación Intestinal con el diagnóstico de FI. Se recogieron datos clínicos, antropométricos y analíticos de las historias clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico del FI, en el momento en que presentan alteración tiroidea (si la desarrollan) y al alta. Con los datos analíticos se clasifica a los pacientes según el tipo de disfunción tiroidea (hipotiroxemia aislada, T3 baja, T3 y T4 bajas, SEE con TSH baja, hipertiroxinemia). Como índice nutricional se calculó el z-score de peso para longitud/talla en <60 meses y el z-score de IMC para ≥60 meses utilizando las gráficas de la OMS.

#### Resultados

Se recogieron datos de 65 pacientes pediátricos con FI (tabla 1). La prevalencia de alteración tiroidea en

	Presencia de alteración tiroidea					
	No			Sí		
	P25	P50	P75	P25	P50	P75
Mujer (n=26)						
Edad al diagnóstico del FI (meses)	1,3	2,7	4,6	2,2	4,1	6,7
Edad al diagnóstico de la DT (meses) (n=8)				7,1	9,7	14,5
Z-score al inicio del seguimiento*	-2,7	-0,7	0,5	-2,9	-1,4	-0,6
Hombre (n=39)						
Edad al diagnóstico del FI (meses)	2,1	3,3	7,0	1,8	4,1	10,4
Edad al diagnóstico de la DT (meses) (n=15)				4,9	10,9	18,1
Z-score al inicio del seguimiento*	-3,0	-2,0	-0,7	-4,1	-2,8	-2,3
Total de pacientes (n=65)						
Edad al diagnóstico del FI (meses)	1,9	3,0	5,8	2,0	4,1	7,2
Edad al diagnóstico de la DT (meses) (n=23)				6,5	10,4	16,9
Z-score al inicio del seguimiento*	-2,8	-1,5	0,1	-3,8	-2,6	-1,2

Tabla 1. Características principales de los pacientes expresadas en cuartiles (distribución que no sigue la normalidad) (n=65).

Nota: F.= Fallo intestinal; D.T.= Disfunción tiroidea

\* (en menores de 60 meses según peso para la longitud/altura y para = 60 meses IMC para la edad, según clasificación de la OMS)

pacientes con FI fue de 35.3% (IC 95%: 23%-47%). El patrón de disfunción tiroidea más frecuente fue la hipotiroxinemia aislada (74% de las alteraciones tiroideas). Todos los pacientes con alteración tiroidea la desarrollaron en los primeros 20 meses tras el diagnóstico de FI (p50=2.83 meses, RIQ=9,39 meses). El estado nutricional fue mejor en los pacientes sin alteración tiroidea (mediana de -1,54 DE) que en aquellos que sí la presentaron (mediana de -2.6 DE, p= 0.055). Las etiologías más frecuentes del FI asociadas a alteración tiroidea fueron la enterocolitis necrotizante (8/20 pacientes) y el vólvulo intestinal (6/12 pacientes). La suplementación hormonal tiroidea no tuvo implicaciones en la desaparición de la disfunción tiroidea ni en el estado nutricional al final del seguimiento (p=0.510). Como resultado secundario se observa los pacientes que desarrollaron alteración tiroidea, dejaban de presentarla si tenían una mejoría de su estado nutricional (p=0.020), independientemente de si habían iniciado o no tratamiento hormonal tiroideo.

### Conclusión

El patrón de disfunción tiroidea más frecuente en pacientes con FI es la hipotiroxinemia aislada. La mayoría de los pacientes con disfunción tiroidea la desarrollan en el primer año desde el diagnóstico del FI. Existe una relación clínicamente relevante entre el estado nutricional y la presencia de alteración tiroidea en pacientes con FI en el límite de la significación estadística, posiblemente debido al escaso tamaño muestral. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para profundizar en el conocimiento de la relación entre FI y disfunción tiroidea.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Apr.757

### O2/d2d3-030 Gónadas - Pubertad

#### ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO ESPAÑOL EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE: VALORACIÓN DE LA MENARQUIA Y TALLA FINAL

GRUPO PEG SEEP<sup>1</sup>; Bosh Muñoz, J.<sup>2</sup>; Cabanas Rodríguez, P.<sup>3</sup>; De Arriba Muñoz, A.<sup>4</sup>; Díez López, I.<sup>5</sup>; Fernández Hernández, E.<sup>6</sup>; Ibañez Toda, L.<sup>7</sup>; Hawkins Solís, M.M.<sup>8</sup>; López Bermejo, A.<sup>9</sup>; Salamanca Fresno, L.<sup>10</sup>.

<sup>1</sup>Vitoria, España; <sup>2</sup>Hospital U Arnau de Vilanova, Girona, España; <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; <sup>4</sup>Universitario Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España; <sup>5</sup>OSI Araba.HU Araba. Bioaraba. Dep. de Pediatría.UPV, Vitoria, España; <sup>6</sup>Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla, España; <sup>7</sup>Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; <sup>8</sup>Universidad Europea, Madrid, España; <sup>9</sup>Hospital de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España; <sup>10</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Desde su aprobación por la EMA para la indicación de PEG en 2003, la hormona de crecimiento recombinante (HCr) se ha utilizado en nuestro país para el tratamiento de los pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación de talla a partir de los 4 años de edad. El Grupo PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) ha realizado estudios previos para conocer las características clínicas de estos pacientes. El objetivo de este trabajo es determinar las características del desarrollo puberal, menarquia y talla final de la población PEG tratada con HCr.

### Métodos

Se han revisado los datos de los pacientes con tratamiento autorizado por los Comités de ocho Comunidades Autónomas (CCAA, 2005-2013). Los parámetros analizados han sido: número de niñas PEG tratadas con HCr, edad gestacional, peso y longitud al nacer y patología perinatal; edad, talla, velocidad de crecimiento y estadio puberal al inicio del tratamiento y dosis inicial/Kg; seguimiento al año (talla, velocidad de crecimiento y dosis/kg); causas de suspensión del tratamiento; efectos secundarios, talla final y edad de la menarquia. Somatometría: estudio Español 2010. Estadística: t de Student bilateral y prueba T para muestras relacionadas.

### Resultados

Se han obtenido datos de 1005 pacientes procedentes de los Comités de HCr de las CCAA de Aragón, Navarra, Euskadi y Cataluña de forma completa y datos parciales de Valencia, Galicia, Andalucía y Madrid.

Los pacientes PEG representan aproximadamente el 8% de todos los tratamientos de HCr siendo de éstos mujeres el 43%. Todas iniciaron tratamiento bajo la indicación de PEG. La edad gestacional (media  $\pm$  DE) fue de 37,7  $\pm$  3,0 semanas. El 22% fueron pre-término, y el 5,4% gestaciones múltiples.